Asomutan®

Mitomicina C

Inyectable liofilizado 20 mg

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA:
Cada frasco ampolla de 20 mg, contiene: Mitomicina-C 20,00 mg.
Exc.: Manitol c.s.
Polvo liofilizado estéril. Para administrar agréguese 40 ml de agua estéril para inyección.

ACCION TERAPÉUTICA:
Antineoplásico.

Código ATC: L01D - B07

FARMACOLOGÍA:
La mitomicina es clasificada como un antibiótico pero no es útil como agente antimicrobiano debido a su toxicidad. La mitomicina es no-específica en la fase del ciclo celular, si bien es muy activo en las fases G y S de división celular.

Después de la activación enzimática en los tejidos, funciona como un agente alquilante bi o tri-funcional. La mitomicina causa combinación cruzada de DNA e inhibe la síntesis DNA y en menor medida, inhibe también el RNA y la síntesis proteica.

FARMACOCINÉTICA:
Distribución:
No atraviesa la barrera hemato-encefálica.
Biotransformación:
Hepática (primariamente); algo en otros tejidos, incluyendo el riñón.
Vida media:
Inicial: 5 a 15 minutos
Terminal - Alrededor de 50 minutos
Eliminación:
Renal (10% inalterado); pequeñas cantidades en bilis y materia fecal.

INDICACIONES:
Mitomicina no está recomendado como un agente simple para terapia primaria. Este ha demostrado ser útil en la terapia del adenocarcinoma diseminado de estomágo, páncreas y tumores de vejiga en combinaciones probadas con otros agentes quimioterapéuticos y como tratamiento paliativo cuando otras modalidades han fallado.
La mitomicina no está indicada para reemplazar la cirugía apropiada o la quimioterapia.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad a la mitomicina o a cualquiera de los constituyentes del producto.
En pacientes con trombocitopenia, desórdenes de coagulación o incremento en la tendencia al sangrado debido a otras causas.
Las de toda terapéutica antineoplásica, en particular en la mujer embarazada.

ADVERTENCIAS
Mitomicina debe ser administrada bajo la supervisión de personal médico calificado en el uso de quimoterápicos antineoplásicos.
La supresión de la médula ósea, la trombocitopenia y la leucopenia pueden contribuír a infecciones oportunistas en pacientes comprometidos constituyéndose los mismos en el más severo efecto tóxico de la Mitomicina (ver Precauciones y Reacciones Adversas).
El síndrome urémico hemolítico, una seria complicación de la quimioterapia, consiste primariamente en una anemia hemolítica microangipática, anemia, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda y ha sido comunicado en pacientes que reciben Mitomicina por vía sistémica.
Este síndrome puede presentarse en cualquier momento durante la terapia sistémica ya sea con Mitomicina como agente simple o en combinación con otras drogas citotóxicas.
En la mayoría de los casos ocurre en pacientes tratados con dosis del órden de los 60 mg de Mitomicina. La transfusión de sangre puede agravar los síntomas asociados a este síndrome.
La incidencia del síndrome no ha sido definida hasta el momento.

Toxicidad renal:
En un bajo porcentaje de pacientes se ha demostrado un aumento estadístico de la creatinina, aunque ésta no parece estar en relación con la dosis total administrada y la duración de la terapia.

REACCIONES ADVERSAS:
Efectos adversos agudos:
Fiebre, anorexia, náuseas y vómitos.

Toxicidad - médula ósea:
Esta es la más común y grave de las toxicidades que presenta la mitomicina. Trombocitopenia y/o leucopenia pueden ocurrir en cualquier momento dentro de las 8 semanas. La recuperación después de la finalización de la terapia ocurrió alrededor de las 10 semanas. Cerca del 25 % de los episodios de leucopenia o trombocitopenia no se recuperan. Mitomicina puede producir mielosupresión acumulativa.

Toxicidad en membranas, mucosas/tegumentos:
Ocurre en aproximadamente un 4% de los pacientes tratados con mitomicina. Se produce celulitis en el lugar de la inyección, ocasionalmente severa; raramente se comunicaron erupciones.
También pueden ocurrir casos de estomatitis y alopecía en forma frecuente. El problema dermatológico más importante con esta droga es la necrosis y consecuente desprendimiento de los tejidos, que resulta si la droga es extravasada durante la inyección. La extravasación puede ocurrir acompañada o no de una sensación de quemazón o picazón. Igualmente puede producirse aunque haga un retorno adecuado de sangre cuando la aguja de la inyección es aspirada. Han habido caso de eritemas demorados y/o ulceraciones que ocurren tanto en el lugar o distante al mismo de la inyección pudiendo aparecer semanas a meses después de la aplicación de mitomicina, inclusive cuando no se observó evidencia de extravasación durante la administración. En algunos casos fueron necesarios injertos de piel.

Toxicidad pulmonar:
Esta se observa con poca frecuencia pero puede ser severa y atentar contra la vida. Disnea con tos no productiva y evidencia radiográfica de infiltración pulmonar puede ser indicativa de toxicidad pulmonar inducida por mitomicina. Si son eliminadas otras etiologías, la terapia por distrés respiratorio del adulto debe ser discontinuada. Se han empleado esteroides como tratamiento de esta toxicidad. También se han comunicado algunos casos de síndrome de mitomicina en combinación con otro quimioterapéutico.

Síndrome urémico hemolítico:
Esta grave complicación de la quimioterapia consiste primariamente de anemia hemolítica microangiopática (hematocrito igual o menor a 25 %) trombocitopenia (igual o menor a 100.000/mm^3) y fallo renal irreversible (con creatinina mayor o igual a 1,6 mg/dl). El síndrome ha sido demostrado en pacientes que reciben mitomicina I.V. En un 98% de los pacientes con este síndrome se observó hemólisis microangiopática con glóbulos rojos fragmentados. Otra complicación menos frecuente del síndrome pueden incluír edema pulmonar e hipertensión. Fue comunicada la exacerbación de los síntomas asociada con el síndrome urémico hemolítico en pacientes que recibieron transfusiones de sangre. La mortalidad asociada con este síndrome puede llegar al 52 %.

El síndrome puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia sistémica con mitomicina como un agente único o en combinación con otras drogas citotóxicas. Consecuentemente los pacientes que reciben 60 mg o más de mitomicina deben ser controlados de cerca por anemia inexplicable con células fragmentadas en sangre periférica, trombocitopenia y disminución de la función renal.

Toxicidad cardíaca:
En ratas se ha informado ocasionalmente insuficiencia cardíaca congestiva aunque los pacientes que experimentaron este efecto colateral habían recibido anteriormente terapia con doxorubicina.

Efectos colaterales no deseables:
Otros efectos colaterales no deseables comunicados durante la terapia con mitomicina son cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema, tromboflebitis, hematemesis, diarrea y dolor. Estos efectos colaterales aparentemente no están relacionados con la dosis y sin lugar a dudas tampoco con la droga pudiendo haber sido debidos al proceso de la enfermedad primaria o metastásica.

POSOLOGÍA:
Mitomicina-C debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa, teniendo el cuidado de evitar la extravasación del medicamento. Si hay extravasación, puede producirse celulitis, ulceración y escaras.
Para administrar agréguense 40 ml de agua estéril para inyección.
Agítese para disolver. Si el producto no se disuelve inmediatamente, déjese reposar a temperatura ambiente hasta obtener la solución.
Después de obtener recuperación hematológica completa de cualquier quimioterapia previa, pueden usarse cualquiera de los siguientes planes posológicos con intervalos de 6 a 8 semanas.
Debido a que la inhibición medular es acumulativa, se debe reevaluar completamente a los pacientes después de cada curso terapéutico de mitomicina-C y reducir la dosis si el paciente ha experimentado alguna toxicidad. Se ha comprobado que las dosis mayores de 20 mg/m^2 no son más eficaces, y por el contrario, son más tóxicas que las dosis más bajas.

1) Se administra una dosis única de 20 mg/m^2 por vía i.v. mediante conexión al catéter en uso para infusión intravenosa.

2) Se administra 2 mg/m^2/día durante 5 días por vía i.v.

Después de un intervalo de 2 días sin medicación, se administran 2 mg/m^2 durante 5 días, completándose así la dosis total inicial de 20 mg/m^2 administrado durante 10 días.
La siguiente tabla puede tenerse en cuenta para el ajuste de la posología.

Leucocitos	Plaquetas	Porcentaje de la dosis a ser indicada
> 4.000	> 100.000	100 %
3.000 - 3.999	75.000 - 99.999	100 %
2.000 - 2.999	25.000 - 74.999	70 %
< 2.000	< 25.000	50 %

No se debe repetir la medicación hasta que el recuento de leucocitos haya retornado a los 4.000/mm^3 y las plaquetas a 100.000/mm^3.
Cuando se use mitomicina-C en combinación con otros inhibidores de la médula ósea, la dosis debe ajustarse de conformidad. Si la enfermedad continúa avanzando después de dos cursos terapéuticos de mitomicina-C, la administración de ésta deberá suspenderse porque las probabilidades de respuesta son mínimas.

Administración intravesical: Para el tratamiento curativo de los tumores de la vejiga, se sugiere administrar 40 mg de droga en 40 ml de solvente por semana, durante 8 semanas, ó 20 mg 3 veces por semana, durante 7 semanas.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:
Los cánceres secundarios son efectos potencialmente demorados de muchos agentes antineoplásicos, si bien no es claro si su efecto está relacionado con su acción mutagénica o inmunosupresora. También se desconoce el efecto de la dosis y la duración de la terapia, si bien el riesgo parece aumentar con el uso prolongado. Si bien la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo carcinogénico es máximo con los agentes alquilantes.
Mitomicina es carcinogénica en ratas.

Embarazo/Reproducción:
Fertilidad. La supresión gonadal, que resulta en amenorrea o azoospermia, puede ocurrir en pacientes con terapia antineoplásica, especialmente con los agentes alquilantes. Por lo general, estos efectos aparecen relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de insuficiencia funcional testicular u ovárica es complicada por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta determinar los efectos de agentes individuales.

Embarazo:
Se ha informado que la mitomicina es teratogénica en animales.
Primer trimestre: Por lo común se recomienda que el uso de antineoplásicos, en especial quimioterapia de combinación sea evitado siempre que sea posible, en particular durante el primer trimestre. Si bien la información es limitada debido a los casos relativamente escasos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, se debe considerar el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estas medicaciones.
Otros riesgos para el feto incluyen reacciones adversas vistas en adultos.
Por lo general, el uso de un contraceptivo se recomienda durante la terapia con droga citotóxica.

Lactancia materna:
Si bien se dispone de poca información referente a la excreción de agentes antineoplásicos en leche materna, no se recomienda la lactancia durante la administración de mitomicina debido a los riesgos para el niño.

Pediatría:
No se han realizado estudios pertinentes con mitomicina en la población pediátrica.

Geriatría:
No se dispone de información específica para geriatría sobre el uso de mitomicina en ancianos. Sin embargo, es más probable que los gerontes presenten insuficiencia funcional renal relacionada con la edad, lo que puede requerir cautela en pacientes que son medicados con mitomicina.

Dental:
Los efectos depresores sobre médula ósea de la mitomicina pueden resultar en un aumento de la incidencia de infección microbiana, demora de la cicatrización y hemorragia gingival. El trabajo dental, siempre que sea posible, debe estar completado previo a la iniciación de la terapia o diferido hasta que los recuentos sanguíneos hayan vuelto a valores normales. Se les debe instruír a los pacientes sobre adecuada higiene oral, incluyendo cautela en el uso de cepillos dentales, seda y escarbadientes. La mitomicina también puede causar estomatitis asociada con considerable molestia.

INTERACCIONES:
Las siguientes interacciones de droga han sido seleccionadas en base a su potencial significado clínico. Las combinaciones que contienen cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación.
Medicaciones causantes de discrasias sanguínea
Los efectos leucopénicos y/o trombocitopénicos de mitomicina pueden estar aumentados por terapia concurrente o reciente si estas medicaciones causan los mismos efectos; el ajuste del dosaje de mitomicina, si fuera necesario, debe estar basado en recuentos sanguíneos.
Depresores de médula ósea, otros, o terapia radiante
Puede ocurrir depresión aditiva de médula ósea; puede ser necesaria la reducción de la dosis si dos o más depresores de médula ósea, incluyendo radiación, son usados en forma concurrente o consecutiva.
Doxorubicina
El uso concurrente puede resultar en aumento de la cardiotoxicidad; se recomienda que el total de la dosis de doxorubincina no exceda los 450 mg por metro cuadrado de superficie corporal.
Vacunas, virus muertos
Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con mitomicina, la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar reducida. El intervalo entre discontinuación de las medicaciones productoras de inmunosupresión y restauración de la capacidad del paciente a responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de medicación productora de la inmunosupresión usada, la enfermedad subyacente, y otros factores; los estimados varían entre 3 meses a 1 año.
Vacunas, virus vivos
Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con mitomicina, el uso concurrente con una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, pueden aumentar los efectos colaterales/adversos de los virus de la vacuna y/o pueden reducir la respuesta de anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe ser emprendida solamente con extrema cautela después de la revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y solamente con el conocimiento y consentimiento del médico que maneja la terapia con mitomicina.

Alteraciones de los valores de laboratorio
(Con valores fisiológicos/valores de prueba de laboratorio). Concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN). Concentraciones de creatinina en suero (puede estar aumentado, indicando toxicidad renal).

MODO DE EMPLEO:
Vías de administración:
-Vía intravenosa.
-Vía local (intravesical).

MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Un cambio de coloración de la solución del violeta al rosa, puede indicar una desnaturalización de la molécula. Esta desnaturalización puede ser observada por debajo de pH 6 o en presencia de oxidantes ó reductores. Por esta razón, la perfusión en bolsa plástica no es aconsejable.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Puede producirse una agravación de las reacciones adversas consistentes en leucopenia, infecciones, trombocitopenia, toxicidad renal, estomatitis. En tal caso proceder a la suspensión del fármaco y tratamiento sintomática.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:
Inyectable liofilizado: Conservar a temperatura ambiente (15° - 30°C) en su envase original al abrigo de la luz y el calor excesivo.
La solución reconstituída con agua estéril para inyección es estable durante 14 días en refrigerador (4° - 8° C) y 7 días a temperatura ambiente (15° - 30° C).

PRESENTACIÓN:
ASOMUTAN - Inyectable liofilizado 20 mg:
Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Ultima revisión: Mayo de 2000.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 40.595
Directora Técnica: María C. Nechuta, Farmacéutica.

Elaborado en: Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

LABORATORIO ASOFARMA S.A.
Agustín Alvarez 4185 - B1603APO - Villa Martelli - Buenos Aires.

RAFFO

30708 B